

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :  
C07D 307/94, 307/86, A61K 31/34

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/36625

(43) Internationales  
Veröffentlichungsdatum: 21. November 1996 (21.11.96)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/02031

(22) Internationales Anmeldedatum: 11. Mai 1996 (11.05.96)

(30) Prioritätsdaten:  
1472/95-0 18. Mai 1995 (18.05.95) CH(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK  
GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH  
[DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): AM-  
SCHLER, Hermann; Hohenhewenstrasse 19, D-78315  
Radolfzell (DE). BÄR, Thomas; Blarerstrasse 16, D-78462  
Konstanz (DE). GUTTERER, Beate; Allensbacher Strasse  
6b, D-78467 Allensbach (DE). FLOCKERZI, Dieter;  
Ackerweg 26, D-78476 Allensbach (DE). MARTIN,  
Thomas; Sonnenbühlstrasse 73, D-78464 Konstanz (DE).  
THIBAUT, Ulrich; Brühlstrasse 7, D-78462 Konstanz (DE).  
HATZELMANN, Armin; Alter Wall 3, D-78467 Konstanz  
(DE). BEUME, Rolf; Bohlstrasse 13, D-78465 Konstanz  
(DE). BOSS, Hildegard; Staader Thalweg 4, D-78464  
Konstanz (DE). HÄFNER, Dietrich; Beethovenstrasse 5,  
D-78464 Konstanz (DE). KLEY, Hans-Peter; Im Weinberg  
3b, D-78476 Allensbach (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ULRICH, Wolf-Rüdiger  
[DE/DE]; Hebelstrasse 3, D-78464 Konstanz (DE).(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG  
CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2,  
D-78467 Konstanz (DE).(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE,  
HU, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI,  
SK, TR, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE,  
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: PHENYL DIHYDROBENZOFURANES

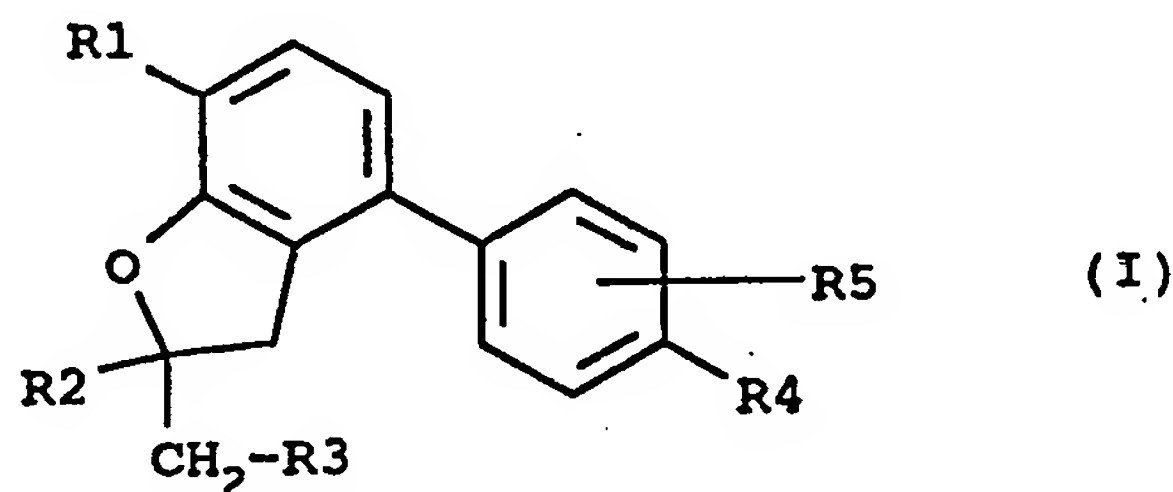
(54) Bezeichnung: PHENYLDIHYDROBENZOFURANE

(57) Abstract

Compounds having  
the formula (I), in which  
R1, R2, R3, R4 and R5 have  
the meanings given in the  
description, are new and  
powerful PDE inhibitors.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der  
Formel (I), worin R1, R2,  
R3, R4 und R5 die in der  
Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sind neue wirksame PDE-Hemmstoffe.



### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

<b>AM</b>	Armenien	<b>GB</b>	Vereinigtes Königreich	<b>MX</b>	Mexiko
<b>AT</b>	Österreich	<b>GE</b>	Georgien	<b>NE</b>	Niger
<b>AU</b>	Australien	<b>GN</b>	Guinea	<b>NL</b>	Niederlande
<b>BB</b>	Barbados	<b>GR</b>	Griechenland	<b>NO</b>	Norwegen
<b>BE</b>	Belgien	<b>HU</b>	Ungarn	<b>NZ</b>	Neuseeland
<b>BF</b>	Burkina Faso	<b>IE</b>	Irland	<b>PL</b>	Polen
<b>BG</b>	Bulgarien	<b>IT</b>	Italien	<b>PT</b>	Portugal
<b>BJ</b>	Benin	<b>JP</b>	Japan	<b>RO</b>	Rumänien
<b>BR</b>	Brasilien	<b>KE</b>	Kenya	<b>RU</b>	Russische Föderation
<b>BY</b>	Belarus	<b>KG</b>	Kirgisistan	<b>SD</b>	Sudan
<b>CA</b>	Kanada	<b>KP</b>	Demokratische Volksrepublik Korea	<b>SE</b>	Schweden
<b>CF</b>	Zentrale Afrikanische Republik	<b>KR</b>	Republik Korea	<b>SG</b>	Singapur
<b>CG</b>	Kongo	<b>KZ</b>	Kasachstan	<b>SI</b>	Slowenien
<b>CH</b>	Schweiz	<b>LI</b>	Liechtenstein	<b>SK</b>	Slowakei
<b>CI</b>	Côte d'Ivoire	<b>LK</b>	Sri Lanka	<b>SN</b>	Senegal
<b>CM</b>	Kamerun	<b>LR</b>	Liberia	<b>SZ</b>	Swasiland
<b>CN</b>	China	<b>LK</b>	Litauen	<b>TD</b>	Tschad
<b>CS</b>	Tschechoslowakei	<b>LU</b>	Luxemburg	<b>TG</b>	Togo
<b>CZ</b>	Tschechische Republik	<b>LV</b>	Lettland	<b>TJ</b>	Tadschikistan
<b>DE</b>	Deutschland	<b>MC</b>	Monaco	<b>TT</b>	Trinidad und Tobago
<b>DK</b>	Dänemark	<b>MD</b>	Republik Moldau	<b>UA</b>	Ukraine
<b>EE</b>	Estland	<b>MG</b>	Madagaskar	<b>UG</b>	Uganda
<b>ES</b>	Spanien	<b>ML</b>	Mali	<b>US</b>	Vereinigte Staaten von Amerika
<b>FI</b>	Finnland	<b>MN</b>	Mongolei	<b>UZ</b>	Usbekistan
<b>FR</b>	Frankreich	<b>MR</b>	Mauretanien	<b>VN</b>	Vietnam
<b>GA</b>	Gabon	<b>MW</b>	Malawi		

## Phenyldihydrobenzofurane

### Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

### Stand der Technik

In der internationalen Patentanmeldung W092/12961 werden Benzamide mit PDE-hemmenden Eigenschaften beschrieben. In der internationalen Patentanmeldung W093/25517 werden trisubstituierte Phenylderivate als selektive PDE-IV-Hemmer offenbart. In der internationalen Patentanmeldung W094/02465 werden Inhibitoren der c-AMP Phosphodiesterase und des TNF beschrieben.

### Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß die nachfolgend näher beschriebenen Phenyldihydrobenzofurane, die sich von den vorveröffentlichten Verbindungen durch eine völlig andersartige Substitution unterscheiden, überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der Formel I (siehe beigefügtes Formelblatt I), worin

R1 1-6C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl und

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen, gewünschtenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochenen Kohlenwasserstoffring darstellen,

- R4 Wasserstoff, Hydroxy, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonylamino, Trifluormethylsulfonylamino, Cyanamino, Nitro, Cyano, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 5-Tetrazolyl oder Carbamoyl und
- R5 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy oder Halogen bedeutet und wobei mindestens einer der Reste R3, R4 und R5 eine von Wasserstoff verschiedene Bedeutung hat, und deren Salze.

1-6C-Alkoxy steht für einen Rest, der neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen enthält. Als Alkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen seien hierbei beispielsweise genannt der Hexyl-, Isohexyl- (2-Methylpentyl-), Neohexyl- (2,2-Dimethylbutyl-), Pentyl-, Isopentyl- (3-Methylbutyl-), Neopentyl- (2,2-Dimethylpropyl-), Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

3-7C-Cycloalkoxy steht beispielsweise für Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy und Cycloheptyloxy, wovon Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy und Cyclopentyloxy bevorzugt sind.

3-7C-Cycloalkylmethoxy steht beispielsweise für Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Cyclopentylmethoxy, Cyclohexylmethoxy und Cycloheptylmethoxy, wovon Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy und Cyclopentylmethoxy bevorzugt sind.

Als ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy seien beispielsweise der 1,2,2-Trifluorethoxy-, der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropoxy-, der Perfluorethoxy- und insbesondere der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der Trifluormethoxy-, der 2,2,2-Trifluorethoxy- und der Difluormethoxyrest genannt.

Als 5-, 6- oder 7-gliedriger, gewünschtenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochener Kohlenwasserstoffring seien der Cyclopentan-, der Cyclohexan-, der Cycloheptan-, der Tetrahydrofuran- und der Tetrahydropyranring genannt. Wenn R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden, so liegt eine Spiroverbindung vor.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

1-4C-Alkoxy steht für einen Rest, der neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste enthält. Beispielsweise seien der Methoxy- und der Ethoxyrest genannt.

1-4C-Alkoxycarbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste gebunden ist. Beispielsweise seien der Methoxycarbonyl- ( $\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}-$ ) und der Ethoxycarbonylrest ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}-$ ) genannt.

Als Mono- oder Di-1-4C-alkylaminoreste seien beispielsweise der Methylamino-, der Dimethylamino-, der Ethylamino-, der Diethylamino-, der Propylamino- und der Isopropylaminorest genannt.

Als 1-4C-Alkylcarbonylaminorest sei beispielsweise der Acetylaminorest ( $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$ ) genannt.

1-4C-Alkylsulfonylamino steht für einen Sulfonylaminorest der durch einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste substituiert ist. Beispielsweise sei der Methylsulfonylaminorest ( $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ ) genannt.

Unter Halogen werden erfindungsgemäß Fluor, Chlor, Brom und Iod, vorzugsweise Fluor und Chlor, verstanden.

Mono- und Di-1-4C-alkylaminocarbonyl enthalten neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten Mono- bzw. Di-1-4C-alkylaminoreste. Beispielsweise genannt seien der N-Methyl-, der N,N-Dimethyl-, der N-Ethyl-, der N-Propyl-, der N,N-Diethyl- und der N-Isopropylcarbonylrest.

Hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, in denen

R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl und

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,  
oder

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring darstellen,

R4 Wasserstoff, Hydroxy, Carboxyl, 1-2C-Alkoxycarbonyl, Nitro, Cyano, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 5-Tetrazolyl oder Carbamoyl und

R5 Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy bedeutet und  
wobei mindestens einer der Reste R3, R4 und R5 eine von Wasserstoff verschiedene Bedeutung hat,  
und deren Salze.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen

R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentan- oder Cyclohexanring darstellen,

R4 Wasserstoff, Hydroxy, Carboxyl, 1-2C-Alkoxycarbonyl, Cyano, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 5-Tetrazolyl oder Carbamoyl und

R5 Wasserstoff bedeutet,  
und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen

R1 Methoxy,

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentanring darstellen,

R4 Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Mono-1-4C-alkylaminocarbonyl, 5-Tetrazolyl oder Carbamoyl und

R5 Wasserstoff bedeutet,  
und deren Salze.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I - je nach Substitution - alle Säureadditionssalze oder alle Salze mit Basen in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Als solche eignen sich einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phos-



phorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Glucosäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Andererseits kommen auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Alkali- (Lithium-, Natrium-, Kalium-) oder Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt.

Bei den Verbindungen der Formel I handelt es sich - sofern die Substitutionen  $-R_2$  und  $-CH_2R_3$  nicht identisch sind - um chirale Verbindungen. Die Erfindung umfaßt daher sowohl die reinen Enantiomeren als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis, einschließlich der Racemate. Die Enantiomeren können in an sich bekannter Weise (beispielsweise durch Herstellung und Trennung entsprechender diastereoisomerer Verbindungen) separiert werden.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) Verbindungen der Formel II (siehe beigefügtes Formelblatt I), in denen  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_5$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, katalytisch dehydriert oder daß man
- b) Verbindungen der Formel III (siehe beigefügtes Formelblatt I), in denen  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die oben genannten Bedeutungen besitzen und X die Gruppe

-B(OH)<sub>2</sub> bedeutet mit einer Verbindung der Formel IV (siehe beigelegtes Formelblatt I), worin R4 und R5 die oben genannten Bedeutungen besitzen und Z Halogen bedeutet, katalytisch kuppelt oder daß man

- c) Verbindungen der Formel I, in denen R1, R2, R3 und R5 die oben angegebenen Bedeutungen haben und R4 Carboxyl bedeutet, mit Aminen der Formel H-N(R11)R12, worin R11 und R12 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten, umgesetzt, oder daß man
- d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R1, R2, R3 und R5 die oben angegebenen Bedeutungen haben und R4 Cyano bedeutet, entsprechende Verbindungen der Formel I worin R4 Carbamoyl bedeutet dehydriert, oder daß man
- e) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R1, R2, R3 und R5 die oben angegebenen Bedeutungen haben und R4 5-Tetrazolyl bedeutet, entsprechende Verbindungen der Formel I worin R4 Cyano bedeutet mit einem Azidderivat cycloaddiert,

und daß man gewünschtenfalls anschließend nach a), b), c), d) oder e) erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre Salze überführt, oder daß man erhaltene Salze der Verbindungen der Formel I in die freien Verbindungen überführt.

Gewünschtenfalls können weitere Verbindungen der Formel I in einer dem Fachmann bekannten Weise durch Derivatisierung (insbesondere der Reste R4) in andere Verbindungen der Formel I übergeführt werden (beispielsweise durch Synthese entsprechender Ester aus den Säuren).

Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

Salze erhält man durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylen-



chlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base anschließend zugegeben wird. Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung bzw. durch Ansäuern in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

Die katalytische Dehydrierung von Verbindungen der Formel II nach Variante a) erfolgt in einer dem Fachmann bekannten Weise in einem geeigneten Lösungsmittel (beispielsweise Toluol) und in Gegenwart eines geeigneten Katalysators wie Palladium auf Aktivkohle, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels.

Die katalytische Kupplung der Boronsäure der Formel III mit dem Arylhalogenid der Formel IV [Variante b)] erfolgt unter Bedingungen, wie sie dem Fachmann bekannt sind, beispielsweise so wie in den nachfolgenden Beispielen beschrieben. Als Arylhalogenide werden dabei vorzugsweise Verbindungen der Formel IV eingesetzt, worin Z die Bedeutung Brom hat.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel I nach Variante c) erfolgt in einer Weise, wie sie dem Fachmann zur Synthese von Carbonsäureamiden bekannt ist. Gewünschtenfalls wird die Carbonsäure der Formel I vor der Aminolyse in ein geeignet aktiviertes Derivat, beispielsweise ein entsprechendes Säurehalogenid, übergeführt. Als Amine der Formel  $H-N(R_{11})R_{12}$  die eingesetzt werden seien beispielsweise Ammoniak, Methylamin und Ethylamin genannt.

Die Dehydratisierung analog Variante d) erfolgt ebenfalls auf bekannte Weise in einem geeigneten Lösungsmittel durch Behandlung mit wasserentziehenden Mitteln wie Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentoxid, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

Die Bedingungen der Cycloaddition nach Variante e) sind dem Fachmann ebenfalls bekannt. Als geeignetes Azidderivat wird beispielsweise Tributylzinnazid verwendet.

Verbindungen der Formel II, worin R1, R2, R3 und R5 die oben genannten Bedeutungen haben, sind beispielsweise durch Addition entsprechender Verbindungen der Formel III, worin X die Bedeutung Lithium hat, an Verbindungen der Formel V (siehe beigefügtes Formelblatt I), worin R5 die oben genannten Bedeutungen hat, und anschließende Eliminierung von Wasser zugänglich. Zweckmäßigerweise werden Verbindungen der Formel V in teilweise geschützter Form, beispielsweise als Monoethylenketal, eingesetzt und die Schutzgruppe nach erfolgter Umsetzung wieder abgespalten.

Verbindungen der Formel III worin X Lithium bedeutet, sind aus entsprechenden Verbindungen der Formel III worin X Halogen, insbesondere Brom, bedeutet durch Metall-Halogen-Austausch zugänglich.

Verbindungen der Formel III, worin X die Gruppe  $-B(OH)_2$  bedeutet sind aus entsprechenden Verbindungen der Formel III, worin X Lithium bedeutet, durch Umsetzung mit einem Borsäuretrialkylester und anschließender Hydrolyse zugänglich.

Die Verbindungen der Formel III worin X Halogen bedeutet, können gemäß dem allgemeinen Reaktionsschema auf dem beigefügten Formelblatt II hergestellt werden. Die Synthese von Verbindungen der Formel III ist beispielhaft unter "Ausgangsverbindungen" beschrieben. Weitere Verbindungen der Formel III können in analoger Weise hergestellt werden.

Verbindungen der Formeln IV und V sind bekannt oder können auf bekannte Weise hergestellt werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken. In den Beispielen steht Schmp. für Schmelzpunkt, Sdp. für Siedepunkt, h für Stunde(n), RT für Raumtemperatur, THF für Tetrahydrofuran, DMF für N,N-Dimethylformamid und DC für Dünnschichtchromatographie. Die in den Beispielen genannten Verbindungen und ihre Salze sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung.

## Beispiele

Endprodukte1. 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)phenol

Zu einer Lösung von 0,3 g (1 mmol) der nach A1 hergestellten Verbindung in 5 ml absolutem Toluol gibt man 3 mg 10 %iges Pd/C und kocht für 72 h am Rückfluß. Nach Abkühlen der Lösung wird vom Katalysator abfiltriert und mit ca. 100 ml Methanol nachgewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt, zur Trockne eingengt, der Rückstand in Ether aufgenommen, die Etherphase mit 100 ml 1N Natronlauge ausgeschüttelt, die organische Phase abgetrennt, die wäßrige Phase mit 6N Salzsäure auf pH 4 gebracht und mit Ethylether ausgeschüttelt. Anschließend wird die Ethylether-Phase über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedampft. Säulenchromatographie ergibt 0,15 g der Titelverbindung als weiß-gräulichen Feststoff vom Schmp. 92-93°C.

2. 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzoesäure

0,41 g 2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-boronsäure, 0,36 g 4-Brombenzoesäure und 0,59 g Natriumcarbonat werden unter Stickstoff in einem Gemisch aus 12 ml Toluol, 4,8 ml Wasser und 2,4 ml Ethanol bei RT gerührt. Dann werden 0,04 g Tetrakistriphenylphosphinpalladium (0) zugegeben und das Gemisch 22 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen werden Ethylacetat und 0,5 N NaOH zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase noch 2 x mit 0,5 N NaOH ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit 2 N HCl auf pH 5 angesäuert und der Niederschlag 2 x mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird in ca. 15 ml Ethylacetat mit Aktivkohle gekocht, heiß über Kieselgel/Celite filtriert und die Lösung abgekühlt. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,14 g der Titelverbindung mit Schmp. 240-242°C.

3. 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzoesäureamid

0,5 g 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzoesäure (Beispiel 2) werden in 5 ml abs. Toluol mit 0,2 ml  $\text{SOCl}_2$  versetzt und das Gemisch 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum am Rotationsverdampfer abdestilliert, mit 2 x 5 ml Toluol nachdestilliert und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das rohe Säurechlorid wird in 5 ml abs. Dioxan gelöst und unter Kühlung zu 2 ml konz. Ammoniaklösung getropft. Nach 1,5 h Rühren bei RT wird mit Wasser verdünnt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Zur Reinigung wird über eine Kieselgelsäule mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$  (95:5) chromatografiert. Die chromatografisch reinen Fraktionen werden vereinigt, eingeeengt und der Rückstand aus Ethanol kristallisiert. Es wird abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,13 g der Titelverbindung mit Schmp. 243-244°C.

4. 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzoesäure-N-methylamid

Analog Beispiel 3 wird aus 0,5 g 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzoesäure das Säurechlorid hergestellt und zu 5 ml einer gesättigten Lösung von Methylamin in abs. Dioxan unter Kühlung zugetropft. Das Gemisch wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die organische Phase wird noch einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$  (95:5) chromatografiert. Die chromatografisch reinen Fraktionen werden vereinigt, eingeeengt, der Rückstand mit Diisopropylether kristallisiert, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 0,17 g der Titelverbindung mit Schmp. 143-144°C.

5. 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzonitril

1,5 g 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzoesäureamid (Beispiel 3) wird in 60 ml Acetonitril suspendiert und dann 0,5 ml  $\text{POCl}_3$  zugegeben. Das Gemisch wird 1 h unter Rückfluß zum Sieden er-

hitzt, abgekühlt und auf Eiswasser gegossen. Es wird mit 1N NaOH neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Petrolether/Ethylacetat (6:1) chromatografiert. Die chromatografisch reinen Fraktionen werden vereinigt, eingengt und mit Petrolether/Diisopropylether verrieben. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 0,74 g der Titelverbindung mit Schmp. 115-116°C (Zers.).

6. 5-[4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-phenyl]-tetrazol

Eine Lösung von 0,58 g 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)-benzonitril (Beispiel 5) und 0,63 g Tributylzinnazid in 20 ml Ethylenglykolmonomethylether wird 4 Tage unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird mit 35 ml 4 N HCl und 20 ml Toluol versetzt und die Mischung 3,5 h gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt, getrocknet, in einem Gemisch aus Petrolether/Ethylacetat (8:2) in der Siedehitze gelöst und heiß filtriert. Der beim Abkühlen auskristallisierte Feststoff wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,15 g der Titelverbindung mit Schmp. 188-189°C (Zers.).

Ausgangsverbindungen

A1. 4-(2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)cyclohex-4-en-1-on

Zu einer Lösung von 7,4 g (0,021 mol) der nach A2 hergestellten Verbindung in 100 ml Toluol gibt man 50 ml destilliertes Wasser und 2 Spatelspitzen p-Toluolsulfonsäuremonohydrat und kocht für 2 h am Rückfluß. Nach Abkühlen wird die organische Phase am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand in 100 ml Aceton aufgenommen und eine Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure zugesetzt. Nachdem die Mischung 8 h am Rückfluß gekocht hat, läßt man sie abkühlen, destilliert das Aceton ab, nimmt den Rückstand in Ether auf, versetzt mit 100 ml 1N Natronlauge, trennt die organische Phase ab und extrahiert mit Ether. Nach Vereinigen und Trocknen der organischen Phasen über



Natriumsulfat wird eingeeengt und das Produkt durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält 5,4 g der Titelverbindung als gelbes Öl. [DC (Nano-platten, Petrolether/Essigsäureethylester 6:4) Rf=0,41].

A2. 4-Hydroxy-4-(2,3-dihydro-7-methoxy-benzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-yl)cyclohexanonmonoethylenketal

Zu einer Lösung von 9,5 g (0,034 mol) der nach A4 hergestellten Verbindung in 100 ml THF gibt man bei -78°C tropfenweise unter Stickstoff 21,2 ml (0,036 mol) n-Butyllithium und rührt bei dieser Temperatur noch 0,5 h weiter. Anschließend tropft man eine Lösung von 5,3 g (0,034 mol) Cyclohexandionmonoethylenketal bei -78°C zu und rührt anschließend noch 2 h bei -70°C. Nach Aufwärmen auf RT versetzt man mit 100 ml destilliertem Wasser und neutralisiert mit 1N Salzsäure. Es wird von der organischen Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit Methylenchlorid zusätzlich extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und über Säulenchromatographie gereinigt. Man erhält 7,1 g der Titelverbindung als gelbes Öl. [DC (Petrolether/Essigsäureethylester 6:4) Rf=0,16].

A3. 2,3-Dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan-4-boronsäure

Zu einer Lösung von 6,5 g 4-Brom-2,3-dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan in 100 ml abs. THF tropft man bei -78°C unter Stickstoff 16,6 ml einer 1,6 N Butyllithiumlösung in Hexan. Es wird 2 h bei -78°C gerührt und dann 7,7 ml Borsäuretrimethylester zugetropft und innerhalb von 2 h auf RT erwärmt. Nach Zugabe von 75 ml 1 N Salzsäurelösung wird über Nacht gerührt, dann die Phasen getrennt und die wäßrige Phase noch 2 x mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren, Einengen und Trocknen im Vakuum erhält man 5,5 g der Titelverbindung als Rohprodukt, das ohne weitere Reinigung weiterverwendet wird.

A4. 4-Brom-2,3-dihydro-7-methoxybenzofuran-2-spiro-1'-cyclopentan

Zu einer Lösung von 8,4 g (0,03 mol) der nach A5 hergestellten Verbindung in 100 ml absolutem Toluol gibt man 9,0 g Amberlyst 15 und rührt die Mi-



schung für 10 h bei 100°C. Nach Abkühlen der Mischung wird vom H<sup>+</sup>-Ionenaustauscher abfiltriert und mit 100 ml Methanol nachgewaschen. Nach Einengen der organischen Phase und Säulenchromatographie des erhaltenen Rückstandes erhält man 7,4 g der Titelverbindung als gelbes Öl. [DC (Petrolether/Essigsäureethylester 6:4) R<sub>f</sub>=0,72].

A5. 2-(Cyclopent-1-enylmethyl)-3-hydroxy-4-methoxybrombenzol

Zu einer Suspension von 26,5 g (0,074 mol) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 200 ml absolutem THF gibt man bei -78°C unter Stickstoff tropfenweise 52,1 ml (0,082 mol) n-Butyllithium (1,6 N in Hexan). Anschließend wird die Suspension auf -30°C erwärmt, wobei die Suspension in Lösung geht. Nach erneutem Abkühlen auf -70°C tropft man eine Lösung von 19,2 g (0,067 mol) der nach A6 hergestellten Verbindung in 200 ml absolutem THF unter Stickstoff zu. Anschließend wird auf -10°C erwärmt und 5 h bei dieser Temperatur gerührt. [DC (Petrolether/Essigsäureethylester 6:4) R<sub>f</sub> (Methylenverbindung) =0,81]. Nach Erwärmung auf RT wird die Mischung von Feststoffen abfiltriert, das Filtrat mit 3 x 200 ml halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung und 2 x 200 ml destilliertem Wasser ausgeschüttelt. Nach Vereinigung der organischen Phasen, Trocknen über Natriumsulfat und Einengen bis zur Trockne wird der Rückstand in 50 ml Chinolin aufgenommen und 1 h bei 195-205°C gerührt. Nach Abkühlen der Lösung gibt man 400 ml Ethylether zu und schüttelt das Chinolin mit 4 x 200 ml 2N Salzsäure aus. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach Säulenchromatographie des Rückstandes ergibt sich eine Ausbeute von 8,4 g der Titelverbindung als rotbraunes Öl. [DC (Petrolether/Essigsäureethylester 6:4) R<sub>f</sub>=0,65].

A6. 4-Methoxy-3-(2-oxocyclopentyloxy)-brombenzol

Zu einer Lösung von 20 g (0,1 mol) 3-Hydroxy-4-methoxybrombenzol in 300 ml absolutem DMF gibt man 17,7 g (0,15 mol) 2-Chlorcyclopentanon und 41,4 g (0,3 mol) Kaliumcarbonat und rührt 12 h bei RT. Nach Abfiltrieren der Feststoffe wird das Filtrat eingeeengt, in 500 ml Ethylether aufgenommen und mit 3 x 200 ml destilliertem Wasser ausgeschüttelt. Säulenchromatographie ergibt 21,1 g der Titelverbindung als braunes Öl [DC (Petrolether/Essigsäureethylester 6:4) R<sub>f</sub>=0,47].

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Als selektive Zyklisch-Nukleotid Phosphodiesterase (PDE) Inhibitoren (und zwar des Typs IV) eignen sie sich einerseits als Bronchialtherapeutika (zur Behandlung von Atemwegsobstruktionen aufgrund ihrer dilatierenden aber auch aufgrund ihrer atemfrequenz- bzw. atemantriebssteigernden Wirkung) und zur Behebung von erektiler Dysfunktion aufgrund der gefäßdilatierenden Wirkung, andererseits jedoch vor allem zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere entzündlicher Natur, z.B. der Atemwege (Asthma-Prophylaxe), der Haut, des Darms, der Augen und der Gelenke, die vermittelt werden durch Mediatoren, wie Histamin, PAF (Plättchen-aktivierender Faktor), Arachidonsäure-Abkömmlinge wie Leukotriene und Prostaglandine, Zytokine, Interleukine, Chemokine, alpha-, beta- und gamma-Interferon, Tumornekrosisfaktor (TNF) oder Sauerstoff-Radikale und Proteasen. Hierbei zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine geringe Toxizität, eine gute enterale Resorption (hohe Bioverfügbarkeit), eine große therapeutische Breite und das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen aus.

Aufgrund ihrer PDE-hemmenden Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Human- und Veterinärmedizin als Therapeutika eingesetzt werden, wobei sie beispielsweise zur Behandlung und Prophylaxe folgender Krankheiten verwendet werden können: Akute und chronische (insbesondere entzündliche und allergeninduzierte) Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale); Dermatosen (vor allem proliferativer, entzündlicher und allergischer Art) wie beispielsweise Psoriasis (vulgaris), toxisches und allergisches Kontaktekzem, atopisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem, Lichen simplex, Sonnenbrand, Pruritus im Genitoanalbereich, Alopecia areata, hypertrophe Narben, diskoider Lupus erythematoses, follikuläre und flächenhafte Pyodermien, endogene und exogene Akne, Akne rosacea sowie andere proliferative, entzündliche und allergische Hauterkrankungen; Erkrankungen, die auf einer überhöhten Freisetzung von TNF und Leukotrienen beruhen, so z.B. Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (Rheumatoide Arthritis, Rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis und andere arthritische Zustände), Erkrankungen des Immun-

systems (AIDS, Multiple Sklerose), Erscheinungsformen des Schocks [septischer Schock, Endotoxinschock, gram-negative Sepsis, Toxisches Schock-Syndrom und das ARDS (adult respiratory distress syndrom)] sowie generalisierte Entzündungen im Magen-Darm Bereich (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa); Erkrankungen, die auf allergischen und/oder chronischen, immunologischen Fehlreaktionen im Bereich der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (Nasennebenhöhlen, Augen) beruhen, wie beispielsweise allergische Rhinitis/Sinusitis, chronische Rhinitis/Sinusitis, allergische Conjunctivitis sowie Nasenpolypen; aber auch Erkrankungen des Herzens, die durch PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise Herzinsuffizienz, oder Erkrankungen, die aufgrund der gewebsrelaxierenden Wirkung der PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise erektile Dysfunktion oder Koliken der Nieren und der Harnleiter im Zusammenhang mit Nierensteinen; oder auch Erkrankungen des ZNS, wie beispielsweise Depressionen oder arteriosklerotische Demenz.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von Säugetieren einschließlich Menschen, die an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Säugetier eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten.

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Ver-

bindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt auch inhalativ appliziert. Hierzu werden diese entweder direkt als Pulver (vorzugsweise in mikronisierter Form) oder durch Vernebeln von Lösungen oder Suspensionen, die sie enthalten, verabreicht. Bezüglich der Zubereitungen und Darreichungsformen wird beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen.

Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die Herstellung der Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugsweise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Die Dosierung der Wirkstoffe erfolgt in der für PDE-Hemmstoffe üblichen Größenordnung. So enthalten topische Applikationsformen (wie z.B. Salben) für die Behandlung von Dermatosen die Wirkstoffe in einer Konzentration von beispielsweise 0,1-99 %. Die Dosis für die inhalative Applikation beträgt üblicherweise zwischen 0,01 und 0,5 mg/kg. Die übliche Dosis bei systemischer Therapie liegt zwischen 0,05 und 2 mg pro Tag.

Biologische Untersuchungen

Bei der Untersuchung der PDE IV-Hemmung auf zellulärer Ebene kommt der Aktivierung von Entzündungszellen besondere Bedeutung zu. Als Beispiel sei die FMLP (N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanin)-induzierte Superoxid-Produktion von neutrophilen Granulozyten genannt, die als Luminol-verstärkte Chemolumineszenz gemessen werden kann. [Mc Phail LC, Strum SL, Leone PA und Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism. In "Immunology Series" 1992, 57, 47-76; ed. Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)].

Substanzen, welche die Chemolumineszenz sowie die Zytokinsekretion und die Sekretion entzündungssteigernder Mediatoren an Entzündungszellen, insbesondere neutrophilen und eosinophilen Granulozyten hemmen, sind solche, welche die PDE IV hemmen. Dieses Isoenzym der Phosphodiesterase-Familien ist besonders in Granulozyten vertreten. Dessen Hemmung führt zur Erhöhung der intrazellulären zyklischen AMP-Konzentration und damit zur Hemmung der zellulären Aktivierung. Die PDE IV-Hemmung durch die erfindungsgemäßen Substanzen ist damit ein zentraler Indikator für die Unterdrückung von entzündlichen Prozessen. (Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma?. Biochem Pharmacol 1992, 43, 2041-2051; Torphy TJ et al., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. Thorax 1991, 46, 512-523; Schudt C et al., Zardaverine: a cyclic AMP PDE III/IV inhibitor. In "New Drugs for Asthma Therapy", 379-402, Birkhäuser Verlag Basel 1991; Schudt C et al., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and  $Ca_i$ . Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1991, 344, 682-690; Nielson CP et al., Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocyte respiratory burst. J Allergy Clin Immunol 1990, 86, 801-808; Schade et al., The specific type III and IV phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppress formation of tumor necrosis factor by macrophages. European Journal of Pharmacology 1993, 230, 9-14).



## 1. Hemmung der PDE IV-Aktivität

### Methodik

Der Aktivitätstest wurde nach der Methode von Bauer und Schwabe durchgeführt, die auf Mikrotiterplatten adaptiert wurde (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 311, 193-198, 1980). Hierbei erfolgt im ersten Schritt die PDE-Reaktion. In einem zweiten Schritt wird das entstandene 5'-Nukleotid durch eine 5'-Nukleotidase des Schlangengiftes von ophiophagus hannah (King Cobra) zum ungeladenen Nukleosid gespalten. Im dritten Schritt wird das Nukleosid auf Ionenaustauschsäulen vom verbliebenen geladenen Substrat getrennt. Die Säulen werden mit 2 ml 30 mM Ammonium formiat (pH 6,0) direkt in Minivials eluiert, in die noch 2 ml Szintillatorflüssigkeit zur Zählung gegeben wird.

Die für die erfindungsgemäßen Verbindungen ermittelten Hemmwerte ergeben sich aus der folgenden Tabelle A, in der die Nummern der Verbindungen den Nummern der Beispiele entsprechen.

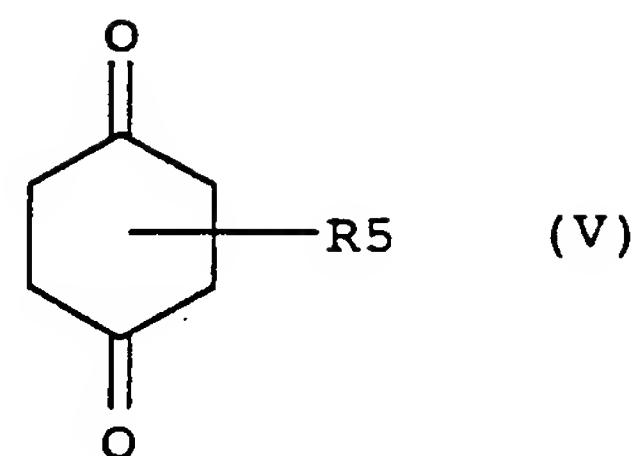
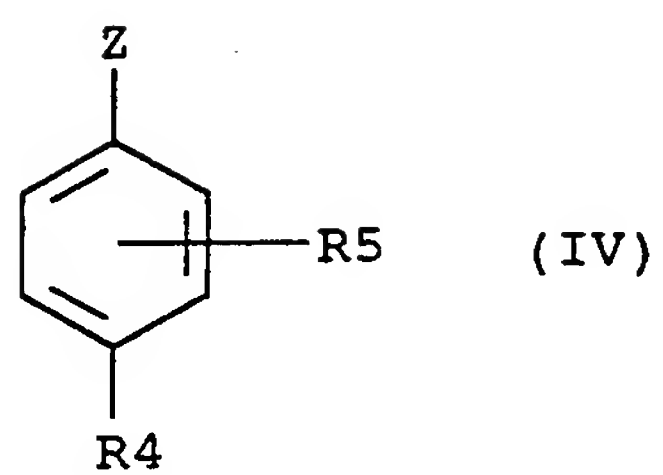
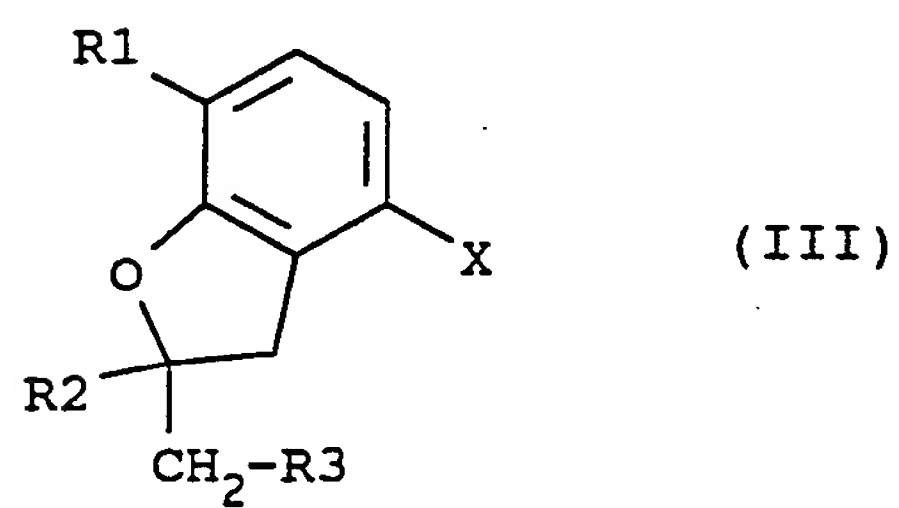
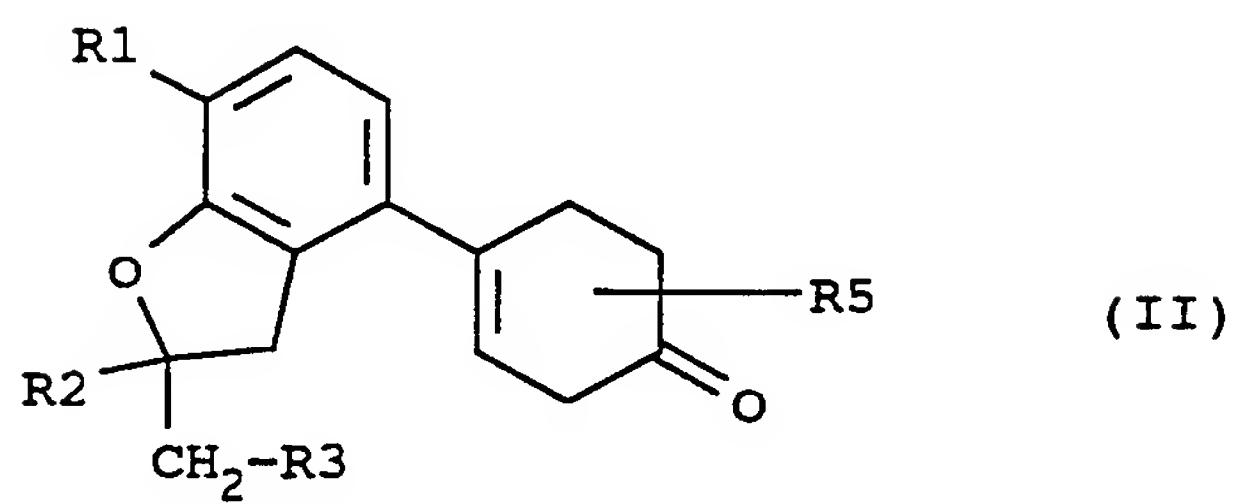
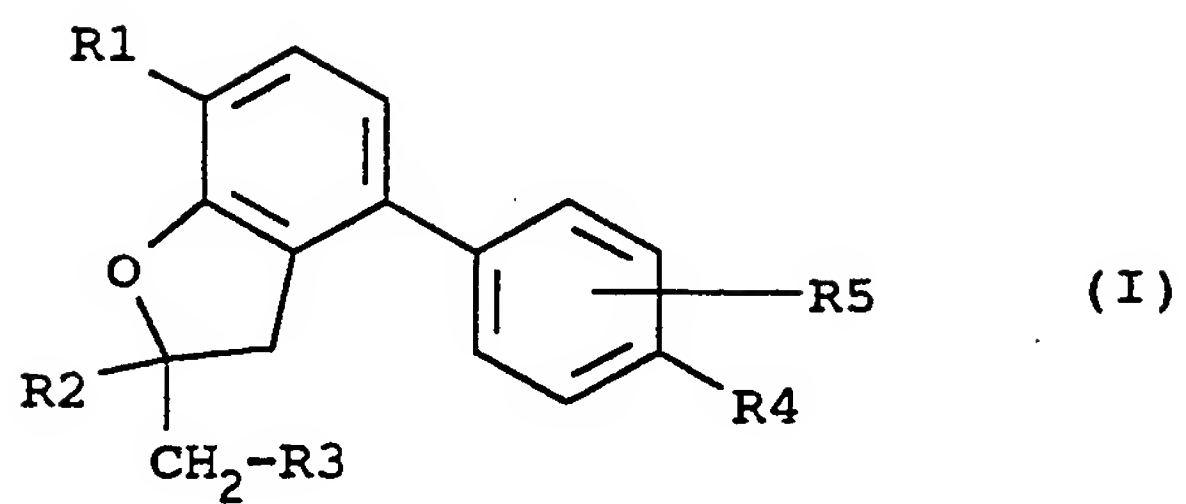
**Tabelle A**

### Hemmung der PDE IV-Aktivität

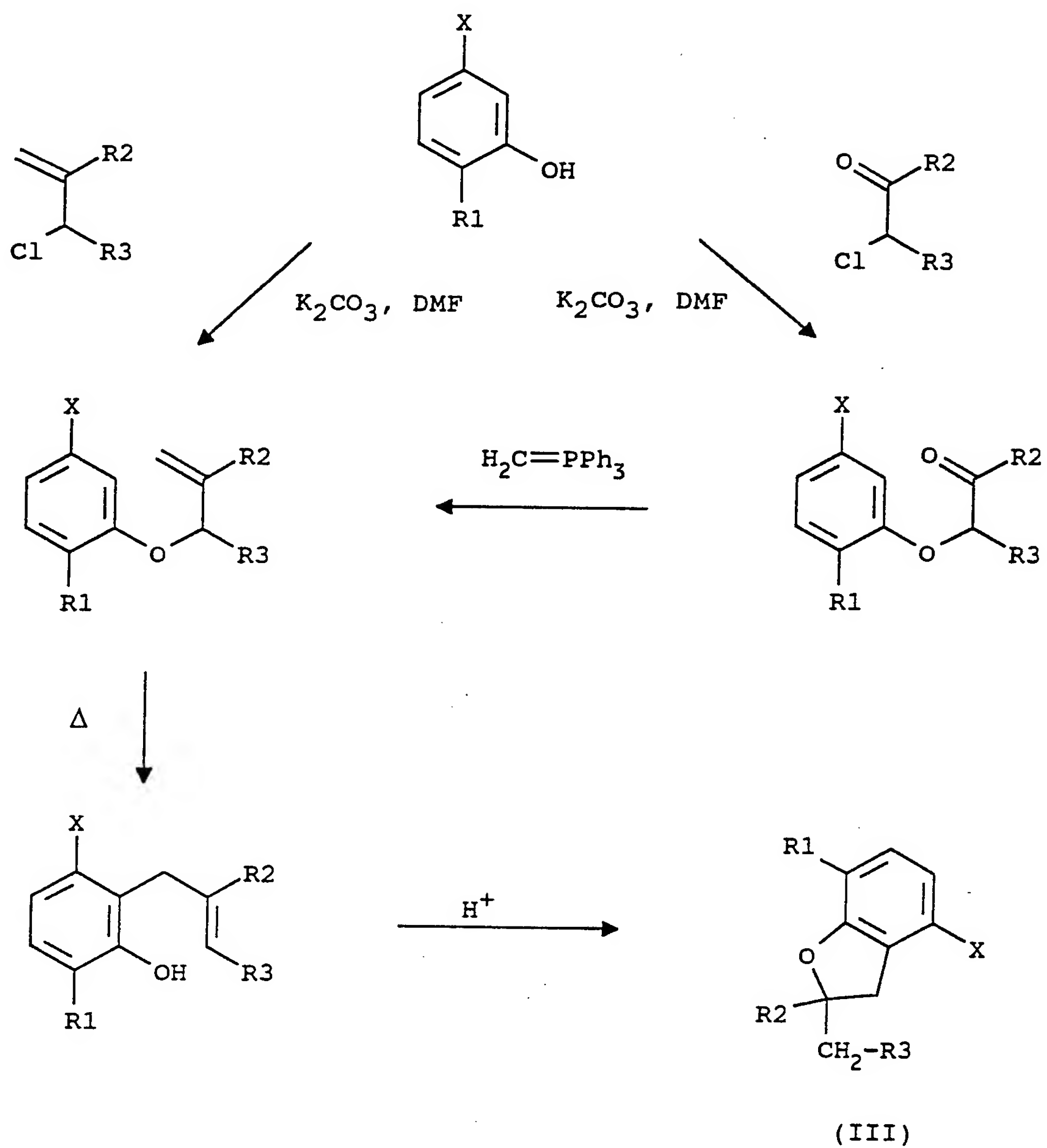
Verbindung	$-\log IC_{50}$
1	6,99
2	7,84
3	7,98
4	6,90
5	8,08



## FORMELBLATT I

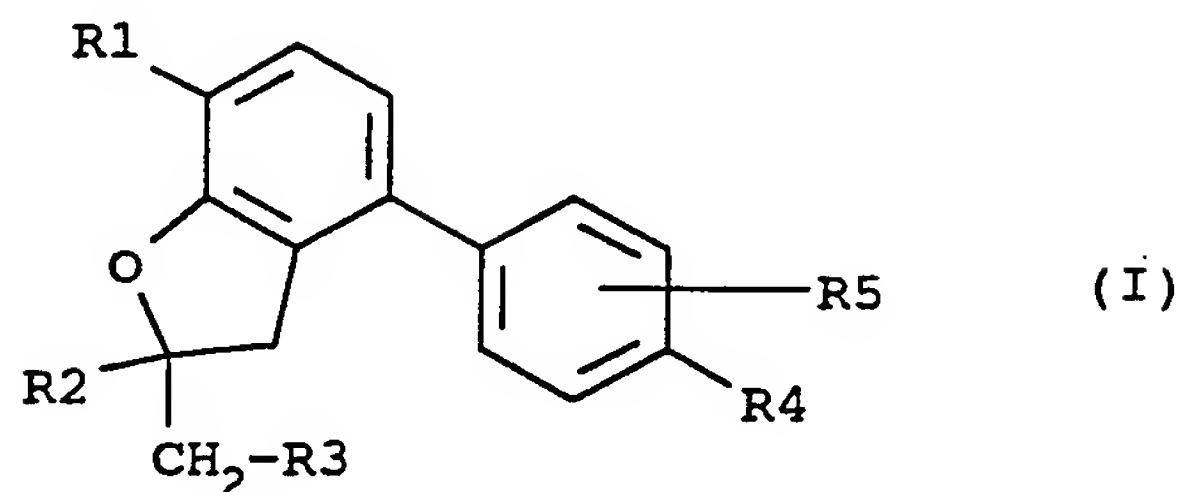


## FORMELBLATT II



Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I



worin

R1 1-6C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Benzyloxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl und

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

oder

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen, gewünschtenfalls durch ein Sauerstoffatom unterbrochenen Kohlenwasserstoffring darstellen,

R4 Wasserstoff, Hydroxy, Carboxyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, 1-4C-Alkylsulfonylamino, Trifluormethylsulfonylamino, Cyanamino, Nitro, Cyano, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 5-Tetrazolyl oder Carbamoyl und

R5 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy oder Halogen bedeutet und wobei mindestens einer der Reste R3, R4 und R5 eine von Wasserstoff verschiedene Bedeutung hat,

und deren Salze.

## 2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl und

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,  
oder

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentan-, Cyclohexan-, Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyranring darstellen,

R4 Wasserstoff, Hydroxy, Carboxyl, 1-2C-Alkoxycarbonyl, Nitro, Cyano, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 5-Tetrazolyl oder Carbamoyl und

R5 Wasserstoff, Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy bedeutet und  
wobei mindestens einer der Reste R3, R4 und R5 eine von Wasserstoff verschiedene Bedeutung hat,

und deren Salze.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 1-4C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy oder ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentan- oder Cyclohexanring darstellen,

R4 Wasserstoff, Hydroxy, Carboxyl, 1-2C-Alkoxycarbonyl, Cyano, Mono- oder Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 5-Tetrazolyl oder Carbamoyl und

R5 Wasserstoff bedeutet,

und deren Salze.

4. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 Methoxy,

R2 und R3 gemeinsam und unter Einschluß der beiden Kohlenstoffatome, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentanring darstellen,

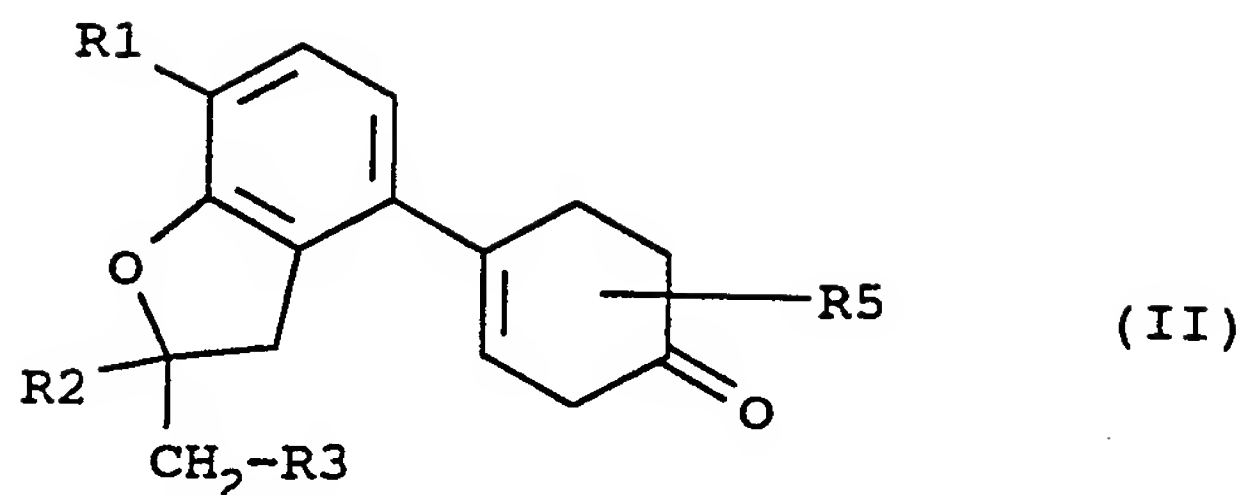
R4 Hydroxy, Carboxyl, Cyano, Mono-1-4C-alkylaminocarbonyl, 5-Tetrazolyl oder Carbamoyl und

R5 Wasserstoff bedeutet,

und deren Salze.

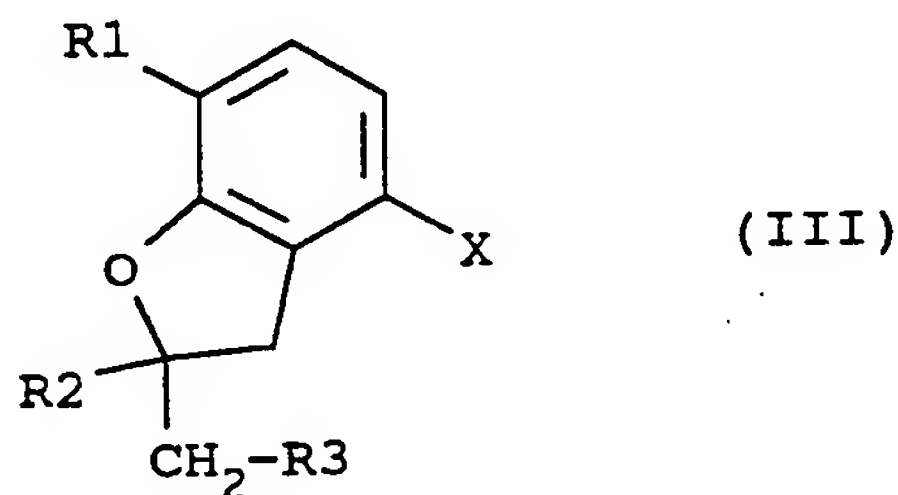
5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Verbindungen der Formel II,

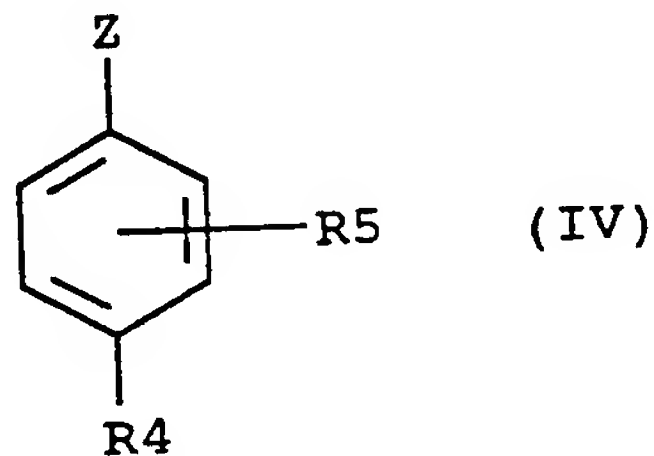


in denen R1, R2, R3 und R5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, katalytisch dehydriert oder daß man

b) Verbindungen der Formel III,



in denen R1, R2 und R3 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzen und X die Gruppe  $-B(OH)_2$  bedeutet mit einer Verbindung der Formel IV,



worin R4 und R5 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzen und Z Halogen bedeutet, katalytisch kuppelt oder daß man

c) Verbindungen der Formel I, in denen R1, R2, R3 und R5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R4 Carboxyl bedeutet, mit Aminen der Formel  $H-N(R_{11})R_{12}$ , worin R11 und R12 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten, umsetzt, oder daß man

d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R1, R2, R3 und R5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R4 Cyano bedeutet, entsprechende Verbindungen der Formel I worin R4 Carbamoyl bedeutet dehydriert, oder daß man

e) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R1, R2, R3 und R5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R4 5-Tetrazolyl bedeutet, entsprechende Verbindungen der Formel I worin R4 Cyano bedeutet mit einem Azidderivat cycloaddiert,

und daß man gewünschtenfalls anschließend nach a), b), c), d) oder e) erhaltene Verbindungen der Formel I in ihre Salze überführt, oder daß man erhaltene Salze der Verbindungen der Formel I in die freien Verbindungen überführt.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1 zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

7. Verbindung nach Anspruch 1 zur Anwendung bei der Behandlung von Krankheiten.

8. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

9. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Atemwegserkrankungen.

10. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Dermatosen.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern al Application No

PCT/EP 96/02031

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D307/94 C07D307/86 A61K31/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,93 19747 (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;CHRISTENSEN SIEGFRIED B IV (US)) 14 October 1993 see abstract; claims; examples ---	1-10
A	WO,A,93 19749 (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;CHRISTENSEN SIEGFRIED B IV (US)) 14 October 1993 see abstract; claims ---	1-10
A	WO,A,93 19751 (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;CHRISTENSEN SIEGFRIED B IV (US); FORSTER) 14 October 1993 see abstract; claims; examples 3,4 --- -/--	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## ° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 August 1996

Date of mailing of the international search report

19.08.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Paisdor, B

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 96/02031

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO,A,94 02465 (RHONE POULENC RORER LTD ;FENTON GARRY (GB); MORLEY ANDREW DAVID (G) 3 February 1994 see abstract; claims see page 14, line 20 - page 17, line 30 -----</p>	1-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 96/02031

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9319747	14-10-93	AU-B- 3738293 CN-A- 1094711 EP-A- 0634930 JP-T- 7508261 SI-A- 9300170	08-11-93 09-11-94 25-01-95 14-09-95 31-12-93
-----	-----	-----	-----
WO-A-9319749	14-10-93	AU-B- 3791093 BG-A- 99080 CA-A- 2133439 CN-A- 1092406 CZ-A- 9402397 EP-A- 0633776 FI-A- 944549 HU-A- 70523 JP-T- 7508508 NO-A- 943663 SI-A- 9300169 SK-A- 117194 ZA-A- 9302264	08-11-93 28-08-95 14-10-93 21-09-94 17-05-95 18-01-95 30-11-94 30-10-95 21-09-95 15-11-94 31-12-93 07-06-95 15-10-93
-----	-----	-----	-----
WO-A-9319751	14-10-93	AU-B- 3924993 CN-A- 1094031 EP-A- 0636026 JP-T- 7508263 SI-A- 9300167	08-11-93 26-10-94 01-02-95 14-09-95 31-12-93
-----	-----	-----	-----
WO-A-9402465	03-02-94	AU-B- 4717693 CA-A- 2140441 EP-A- 0652868 FI-A- 950375 HU-A- 72656 JP-T- 8503925 NO-A- 950319 PL-A- 307265 ZA-A- 9305448	14-02-94 03-02-94 17-05-95 27-01-95 28-05-96 30-04-96 27-03-95 15-05-95 19-05-94
-----	-----	-----	-----

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07D307/94 C07D307/86 A61K31/34

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO,A,93 19747 (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;CHRISTENSEN SIEGFRIED B IV (US)) 14.Oktober 1993 siehe Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele ---	1-10
A	WO,A,93 19749 (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;CHRISTENSEN SIEGFRIED B IV (US)) 14.Oktober 1993 siehe Zusammenfassung; Ansprüche ---	1-10
A	WO,A,93 19751 (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;CHRISTENSEN SIEGFRIED B IV (US); FORSTER) 14.Oktober 1993 siehe Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele 3,4 --- -/-	1-10

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

<sup>o</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. August 1996

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

19. 08. 96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Paisdor, B

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO,A,94 02465 (RHONE POULENC RORER LTD ;FENTON GARRY (GB); MORLEY ANDREW DAVID (G) 3.Februar 1994 siehe Zusammenfassung; Ansprüche siehe Seite 14, Zeile 20 - Seite 17, Zeile 30  -----	1-10

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/02031

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO-A-9319747	14-10-93	AU-B-	3738293	08-11-93
		CN-A-	1094711	09-11-94
		EP-A-	0634930	25-01-95
		JP-T-	7508261	14-09-95
		SI-A-	9300170	31-12-93
-----				
WO-A-9319749	14-10-93	AU-B-	3791093	08-11-93
		BG-A-	99080	28-08-95
		CA-A-	2133439	14-10-93
		CN-A-	1092406	21-09-94
		CZ-A-	9402397	17-05-95
		EP-A-	0633776	18-01-95
		FI-A-	944549	30-11-94
		HU-A-	70523	30-10-95
		JP-T-	7508508	21-09-95
		NO-A-	943663	15-11-94
		SI-A-	9300169	31-12-93
		SK-A-	117194	07-06-95
		ZA-A-	9302264	15-10-93
-----				
WO-A-9319751	14-10-93	AU-B-	3924993	08-11-93
		CN-A-	1094031	26-10-94
		EP-A-	0636026	01-02-95
		JP-T-	7508263	14-09-95
		SI-A-	9300167	31-12-93
-----				
WO-A-9402465	03-02-94	AU-B-	4717693	14-02-94
		CA-A-	2140441	03-02-94
		EP-A-	0652868	17-05-95
		FI-A-	950375	27-01-95
		HU-A-	72656	28-05-96
		JP-T-	8503925	30-04-96
		NO-A-	950319	27-03-95
		PL-A-	307265	15-05-95
		ZA-A-	9305448	19-05-94
-----				